

УДК 616.248:616.98-036-053.2

Больбот Ю.К., Каличевская М.В., Годяцкая Е.К.

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* НА ТЕЧЕНИЕ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Днепропетровск, Дзержинского, 9, 49044

Bolbot Y.K., Kalichevskaya M.V., Godyatskaya E.K.

**THE INFLUENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION ON
THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

SE «Dnepropetrovsk medical academy HM of Ukraine»

Dnepropetrovsk, Dzerzhinsky Street, 9, 49044

*Аннотация. В статье представлены данные влияния инфекции *H. pylori* на течение бронхиальной астмы у детей с сопутствующей патологией верхних отделов пищеварительного тракта. Изложены результаты изучения цитокинового статуса у этих больных. Наличие инфекции *H. pylori* у детей с бронхиальной астмой сопровождается достоверным снижением продукции интерферона- γ и интерлейкина 4, а увеличением сывороточной концентрации интерлейкина 13 в крови по сравнению с детьми без патологии пищеварительного тракта. Негативное влияние патологии пищеварительной системы на течение бронхиальной астмы требуют своевременного активного выявления и лечения данной группы больных.*

*Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, *H. pylori*-инфекция, цитокины.*

*Abstract. The article presents data of the influence of *H. pylori* infection in children with bronchial asthma and concomitant pathology of upper part of gastrointestinal tract. The results of study of cytokine status are described in the paper. The presence of *H. pylori* infection in children with bronchial asthma accompanied by a significant decrease in the production of interferon- γ and interleukin 4 and increased serum*

concentrations of interleukin-13 in blood compared with children without pathology of the digestive system. The negative impact of the pathology of the digestive system on the bronchial asthma requires timely identification and active treatment of this group of patients.

Key words: children, bronchial asthma, Helicobacter pylori infection, cytokines.

Вступление.

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте, составляя от 5 до 15% всех аллергических заболеваний у детей [6]. Чрезвычайно важной в патогенезе БА, как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания, его течение, а порой и исходы астмы, является роль инфекции. Персистенция *H.pylori*-инфекции может быть одним из факторов, которые отягощают течение БА. Если значение инфекции *H.pylori* при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относительно определено, то анализ литературных данных показывает, что участие данного микроорганизма в патогенезе аллергических заболеваний является предметом серьезных дискуссий [1, 4, 8, 9, 11].

Существует несколько точек зрения, касающихся роли инфекции *H. pylori* в развитии аллергической патологии. Ряд исследователей обнаружили усиление аллергических IgE-опосредствованных реакций в ответ на *H. pylori*-инфекцию у больных с пищевой аллергией, хронической крапивницей и бронхиальной БА [1, 2, 3, 7]. Другие авторы указывают на отсутствие влияния *H. pylori* на возникновение и ход аллергических заболеваний [8]. Наряду с этим появились сообщения о том, что *H. pylori* может принимать участие в формировании иммунологических барьеров против атопии [4, 5, 10, 11]. В работах G. Codolo (2010), L. Pacifico (2014), A. Abadi (2014) показано, что neutrophil-activating protein *H. pylori* (NP-NAP) играет не только ключевую роль в поддержании Th1-ассоциированного воспаления, но также способен подавлять Th2-опосредованное бронхиальное воспаление при БА, что в будущем может быть использовано в разработке новых способов лечения бронхиальной астмы.

Наличие патологии пищеварительного тракта, ассоциированного с *H.pylori*-инфекцией могут приводить к изменениям в системе иммунитета у больных с БА. Однако механизмы негативного влияния инфекции *H.pylori* на течение БА требуют дальнейшего изучения. Недостаточно данных об иммунных механизмах формирования аллергического воспаления у детей с БА и сопутствующей патологией ЖКТ, в частности продукции интерферона- γ (IFN- γ) и интерлейкинов 4, -5 и -13, играющих ключевую роль в процессе аллергического воспаления.

Исходя из выше сказанного, *целью нашего исследования* стало изучение особенностей течения и цитокинового статуса у детей, больных БА, инфицированных *H. pylori*.

Входные данные и методы.

Обследовано 120 детей и подростков с бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет. В качестве критериев контроля БА использовались рекомендации Глобальной инициативы по борьбе с БА (GINA, 2014). Уровень контроля оценивался по данным теста контроля БА у детей (the Childhood Asthma Control Test – C-ACT) и данным спирографии. Для оценки признаков, ассоциируемых с повышенным риском неблагоприятного течения БА, также учитывалась частота госпитализаций из-за обострений БА за последние 12 месяцев.

С целью изучения влияния инфекции *H.pylori* на течение БА проводилось определение *H.pylori* Ig A методом ИФА с использованием тест-наборов DAI фирмы "Microwell Elisa" (USA), при положительном результате которого дополнительно проводился дыхательный «Хелик»-тест (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург). Для оценки интенсивности процессов аллергического воспаления в бронхах определяли уровни концентраций интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина -4 (IL4), интерлейкина -5 (IL5) и интерлейкина -13 (IL13) в сыворотке крови методом ИФА с помощью наборов фирмы "Diaklone" (Франция). Референтные значения показателей сывороточных концентраций цитокинов получены при обследовании 20 практически здоровых детей. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью

методов вариационной статистики, реализованных в пакете прикладных программ "STATISTICA 6.1"

Результаты. Обсуждение и анализ.

У 44 детей (36,7 %) с БА при скрининговом обследовании методом ИФА было выявлено повышение уровня Ig A *H.pylori*. После дополнительного проведения дыхательного «Хелик»-теста, наличие инфекции *H. pylori* подтвердилось у 37 (30,8 %) человек. *H.pylori*-инфекция чаще выявлялась у детей старше 11 лет (72,9%). У 78 (65%) детей с БА на основании клинико-эндоскопического обследования была диагностирована патология ЖКТ, в том числе хронический гастрит у 78,2%, хронический дуоденит у 71,8%, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки у 24,4%, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь у 37,2%, сочетанная патология – у 76,9% детей. В 56,8% случаев наличие *H. pylori*-инфекции сопровождалось деструктивными поражениями слизистой оболочки желудка и 12-типерстной кишки, при отсутствии данной инфекции частота деструктивных поражений наблюдалась только у 13 (31,7%) детей, а изменения слизистой оболочки в основном носили поверхностный характер ($p<0,05$). Длительность заболеваний пищеварительной системы у детей с БА была выше при наличии *H.pylori*-инфекции и составила в среднем $(3,6\pm0,5)$ лет, при ее отсутствии – $(2,7\pm0,3)$ лет ($p<0,05$). Одновременно, частота выявления *H. pylori*-инфекции у детей с патологией ЖКТ была прямо пропорциональна длительности заболевания БА. Средняя длительность заболевания БА у *H. pylori* позитивных детей составила $(7,8\pm0,7)$ лет, в то время как у *H. pylori* негативных – $(5,9\pm0,6)$ лет ($p<0,05$).

Для изучения влияния *H. pylori* на течение БА дети были разделены на 3 группы. I группу составили 37 детей с БА и патологией ЖКТ, инфицированных *H. pylori*, II - 41 ребенок с БА и патологией ЖКТ *H. pylori*-негативных, III - 42 ребенка с БА без патологии ЖКТ *H. pylori*-негативных. *H. pylori*-инфекция чаще выявлялась у детей старше 11 лет (72,9%). По результатам анализа параметров контроля БА, установлено, что частота дневных и ночных симптомов заболевания, необходимость в дополнительном использовании β 2-агонистов

короткого действия у детей с патологией ЖКТ была достоверно выше. В тоже время, наличие *H. pylori*-инфекции достоверно не влияло на данные показатели. По параметрам ФВД и ограничению физической активности за счет симптомов БА группы детей достоверно не отличались. В тоже время, при наличии *H. pylori*-инфекции отмечалось достоверное повышение частоты обострений БА, требующих госпитализации в стационар по сравнению с детьми у которых данный микроорганизм идентифицирован не был ($(2,27 \pm 0,13)$ случаев в год и $(1,73 \pm 0,1)$ случаев в год соответственно, $p < 0,01$). Это сопровождалось увеличением количества детей с трудностями в достижении контроля бронхиальной астмы. Возможно, это связано с поддержанием хронического воспаления слизистой оболочки бронхов и рефрактерностью к проводимой базисной терапии астмы за счет дополнительного хронического воспаления слизистой оболочки пищеварительного тракта, а также высоким процентом деструктивных поражений слизистой оболочки при наличии *H. pylori*-инфекции.

Основным направлением в лечении БА является достижение контроля над этим заболеванием. У детей с патологией ЖКТ в большинстве случаев (70,2%) наблюдался неполный контроль симптомов БА, а в группе детей, больных БА без патологии ЖКТ 52,4% больных имели контролируемое течение БА. По результатам анализа параметров контроля БА, нами установлено, что частота дневных и ночных симптомов заболевания, а также необходимость в дополнительном использовании β_2 -агонистов короткого действия у детей с патологией ЖКТ была достоверно выше. По параметрам ФВД и наличию ограничений физической активности из-за симптомов БА группы детей достоверно не отличались. Нами не выявлено достоверных различий степени контроля БА у детей с сопутствующей патологией ЖКТ в зависимости от наличия *H. pylori* - инфекции.

Оценка цитокинового статуса, как на местном, так и на системном уровне при различных патологических процессах и заболеваниях является существенным дополнением к пониманию их патогенеза, комплексной оценке

состояния больного и выбору рациональной терапии. Изучая состояние системы цитокинов и IFN- γ у детей с БА и сопутствующей патологией ЖКТ мы отметили повышение как уровня сывороточных концентраций как IL 4, IL 5, IL 13, так и IFN- γ по сравнению с детьми III группы. Уровни сывороточных концентраций IFN- γ , IL4, IL5 и IL13 у детей с БА в зависимости от наличия инфекции *H. pylori* представлены в таблице 1.

Анализ результатов исследования показал, что наличие *H. pylori*-инфекции у детей с БА, сопровождалось более низкими концентрациями IFN- γ по сравнению с *H. pylori*-негативными детьми (соответственно $(8,47 \pm 0,44)$ пг/мл и $(9,69 \pm 0,52)$ пг/мл, $p < 0,05$).

Уровень IL 4 в сыворотке крови был достоверно выше у детей при отсутствии *H. pylori*-инфекции - $(1,11 \pm 0,15)$ пг/мл по сравнению с детьми III группы, в то время как у *H. pylori*-позитивных детей отмечалась только тенденция к повышению данного интерлейкина $(0,92 \pm 0,12)$ пг/мл. Уровень IL 5 в сыворотке крови не зависел от наличия инфекции *H. pylori* и был достоверно выше во всех исследуемых группах по сравнению с группой контроля.

Сывороточные концентрации IL 13 были достоверно выше у детей при наличии инфекции *H. pylori* по сравнению с *H. pylori*-негативными пациентами ($(8,74 \pm 0,82)$ пг/мл и $(7,21 \pm 0,65)$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$), в тоже время не превышали показатели детей III группы. Повышение уровня IL 13 в сыворотке крови сопровождалось наличием прямой корреляционной связи средней силы с эндоскопическими изменениями слизистой оболочки пищеварительного тракта, характерными для *H. pylori* такими как нодулярный гастрит ($R = 0,31$, $p < 0,05$).

В этой связи заслуживают внимания работы показывающие, что высокие уровни IgE, гиперпродукция IL 4 и резкое снижение IFN- γ препятствуют элиминации *H. pylori*-инфекции при хронических заболеваниях пищеварительной системы. В тоже время высокие уровни IFN- γ могут полностью задерживать репликацию *H. pylori* и способствовать лизису инфицированных клеток, а низкие - индуцируют развитие морфологически аномальных форм, что приводит к персистенции возбудителя [4, 8].

Заключение и выводы.

Наличие инфекции *H. pylori* существенно не влияет на уровень контроля БА, но, при развитии деструктивных процессов в слизистой оболочке пищеварительного тракта увеличивается частота детей, имеющих частично контролируемое и неконтролируемое течение БА. Анализируя зависимость изучаемых цитокинов от наличия *H. pylori*-инфекции, можно говорить о дисбалансе иммунного ответа у детей с гастродуоденальной патологией, протекающей на фоне БА, которая выражается в снижении выработки IFN- γ , IL 4 и увеличением IL 13. Негативное влияние патологии ЖКТ на течение БА требуют своевременного активного выявления и лечения.

Таблица 1

Уровни сывороточных концентраций IFN- γ , IL4, IL5 и IL13 у детей с БА
в зависимости от наличия инфекции *H. pylori*, (M \pm m)

Группа	IFN- γ , пг/мл	IL 4, пг/мл	IL 5, пг/мл	IL 13, пг/мл
I группа, n=37	8,47 \pm 0,44 ^{*#}	0,92 \pm 0,12 ^{*#}	4,36 \pm 0,33 [#]	8,74 \pm 0,82 ^{*#}
II группа, n=41	9,69 \pm 0,52 [#]	1,11 \pm 0,15 [#]	5,11 \pm 0,32 [#]	7,21 \pm 0,65 [#]
III группа, n=42	5,58 \pm 0,5 [#]	0,57 \pm 0,04 [#]	5,58 \pm 0,35 [#]	8,12 \pm 1,24 [#]
Контроль, n=20	6,0 \pm 0,08	0,23 \pm 0,02	3,73 \pm 0,06	2,2 \pm 0,06

Примечание: 1. – вероятность отличий показателей I группы от II группы 95% ($p < 0,05$);*

2. # – вероятность отличий от показателей группы контроля 95 % ($p < 0,05$).

Литература:

1. Бельмер С. В. *Helicobacter pylori* и аллергия / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, М. Аль Хатиб // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 13. – С. 10.
2. Инфицированность слизистой желудка *Helicobacter pilory* у больных бронхиальной астмой / Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Е. В. Плеханова [и др.] // Педиатрия. – 2002. – № 2 – С. 112.

3. Карельская И.А. Инфекция *Helicobacter pylori* с хронической крапивницей и бронхиальной астмой / И. А. Карельская, В. К. Игнатьев // Клиническая медицина. — 2005. — Т.83, №3. — С. 58-61.
4. Abadi A. *Helicobacter pylori* Infection and Asthma. / Amin T. B. Abadi // J. Gastroenterology Hepatology Research. — 2014. — Vol.21, N30. — P. 937-938 doi:10.6051/j.issn.2224-3992.2014.04.434
5. Blaser M. J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? / M. J. Blaser, Yu Chen, J. Reibman // Gut. — 2008. — Vol. 57 — P. 561-567.
6. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2014. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>.
7. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: A critical update / L. Pacifico, J. Osborn, V. Tromba, S. Romaggioli [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, N 6. — P. 1379-1401 doi:10.3748/wjg.v20.i6.1379
8. *Helicobacter pylori* Infection and Reflux Esophagitis in Children with Chronic Asthma / A. Nijevitch, V. Loguinovskaya, L. Tyrtysnaya, V. Sataev [et al.] // J. Clin. Gastroenterology. — 2004. — Vol. 38. — P. 14-18.
9. *Helicobacter pylori* infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema / B.Visy , G. Füst , A. Bygum [et al.] // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12, N 3. — P. 251-257.
10. The effect of *Helicobacter pylori* on asthma and allergy / A. Amedei, G. Codolo, G. Del Prete [et al.] // J. Asthma Allergy. — 2010. — Vol. 3. — P. 139-47 doi:10.2147/JAA.S8971
11. Zhou X. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. / X. Zhou, J. Wu, G. Zhang // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 25, N 4. — P.460-468.

Научный руководитель: д.мед.н., проф. Больбот Ю.К.

Статья отправлена 08.12.2015 г.

© Больбот Ю.К.

© Каличевская М.В.

© Годяцкая Е.К.

© Каличевская М.В.